

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

•УДК 616.36-002: 578.825.11

ГОЛУБЦОВ
Владислав Валерьевич

**ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА I ТИПА В
ПЕЧЕНИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В и С**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальностям
14.00.10 – инфекционные болезни
14.00.15 – патологическая анатомия

Витебск, 2010

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научные руководители:

Семенов Валерий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Крылов Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»

Официальные оппоненты:

Жаворонок Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Недзьведь Михаил Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация:

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 14 мая 2010 г. в 14.30 на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.16.01 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, проспект Фрунзе 27, конференцзал. Тел/факс: 24-33-46.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: 210602 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27а.

Автореферат разослан «___» апреля 2010 г.

Ученый секретарь совета Д 03.16.01
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук



Т.И. Дмитриченко

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлена этиопатогенетическая роль ВПГ при заболеваниях шейки матки, предстательной железы, головного мозга, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, в развитии злокачественных опухолей [Kgorp R. Y. 2006, Кудин А. П. 2004, Коломиец А.Г. 1997, Kinjo T. 2000]. В исследованиях как зарубежных, так и отечественных ученых хорошо изучены и описаны изменения печени при ВПГ-гепатите [Reniset A. 1977, Tomita T. 1992, Ichai P. 2005, Терешко А.В. 1999]. Показано, что ВПГ-гепатит является чаще всего либо проявлением генерализованной герпетической инфекции, либо самостоятельной нозологической единицей, протекающий в виде фульминантных, острых и реже хронических форм гепатитов. В звездчатых клетках печени при ВПГ-гепатите наблюдается миофибробластическая трансформация с синтезом компонентов соединительной ткани [Toi M. 2001]. Несмотря на большое число исследований смешанных инфекций при хронических вирусных гепатитах [Хомерики С.Г. 2006, Макарова О.В. 2006, Губкин С.В. 2006, Романова О.Н. 2002], а также смешанной ВПГ-инфекции [Pol S. 1992, Shev S. 1995, Gross G. 2004, Скрыгина Е.М. 2000], остается недостаточно изученным вопрос о роли ВПГ в течении хронических диффузных поражений печени, в т.ч. при хронических вирусных гепатитах.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

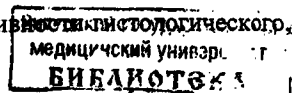
Работа выполнена на кафедре патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета в рамках НИР кафедры инфекционных болезней "Разработать и внедрить в Республике Беларусь рациональные методы комплексной терапии наиболее распространенных инфекционных заболеваний" (№ государственной регистрации 20073717).

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось выявление персистенции ВПГ I типа в печени с определением ее значения в течении хронических вирусных гепатитов В и С, а также сравнительная оценка эффективности методов диагностики герпетической инфекции в биоптатах печени и разработка диагностического алгоритма для определения стадии персистенции герпетической инфекции. Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Выявить персистенцию ВПГ I типа в печени при хронических гепатитах В и С с использованием гистологического, иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического методов.

2. Дать сравнительную характеристику эффективности гистологического,



иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического методов диагностики герпетической инфекции.

3. Установить особенности морфологических изменений в печени при хронических гепатитах В и С, ассоциированных с персистенцией ВПГ I типа.

4. Разработать алгоритм диагностики герпетической инфекции в биоптатах печени с выявлением активной стадии ее персистенции, определяющей необходимость назначения специфической противогерпетической терапии при лечении больных с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Объект исследования: Объектом исследования явилось 60 биоптатов печени больных, у 32 из которых установлен диагноз хронического гепатита С (на основании определения РНК-HCV в полимеразной цепной реакции и анти-HCV в ИФА), у 28 больных – хронический гепатит В (HBs-Ag в ИФА).

Предмет исследования: персистенция ВПГ I типа в печени и ее значение в течении хронических вирусных гепатитов В и С, сравнительная оценка эффективности метода флюоресцирующих антител и иммуногистохимического методов, алгоритм диагностики герпетической инфекции с определением стадии персистенции.

Положения, выносимые на защиту

1. Только сочетанное применение иммуногистохимического (чувствительность метода 91%, специфичность-97%, доля истинных результатов-95%) и гистологического методов диагностики герпетической инфекции в биоптатах печени больных хроническим гепатитом В и С позволяет наиболее точно определить тип вируса простого герпеса и стадию его персистенции по сравнению с методом флюоресцирующих антител (специфичность метода 86%, чувствительность - 70%, доля истинных результатов – 82%), который может быть применен при проведении скрининговых исследований в связи с экономичностью и скоростью получения результатов.

2. При хроническом гепатите В в 28% (95% ДИ: 11,8-45,3) случаев и хроническом гепатите С в 31% (95% ДИ: 15,2-47,3) имеет место персистенция ВПГ-I типа, которая приводит к развитию в печени больных хроническим гепатитом В и С более тяжелых фиброзных изменений ($p<0,02$), более выраженному полиморфизму клеток и ядер ($p<0,05$), образованию телец Каунсильмена ($p<0,05$) по сравнению с моноинфекциями хронических гепатитов В и С при отсутствии достоверных данных о влиянии ВПГ-I типа на степень активности вирусного гепатита. При этом персистенция герпетической инфекции в печени в сочетании с хроническими гепатитами В и С имеет хроническое медленно прогрессирующее течение.

3. Обнаружение внутриядерных герпетических включений в сочетании с положительной иммуногистохимической реакцией у больных хроническими гепатитами В и С указывает на активность герпетической инфекции, что может

служить основанием для назначения специфической противогерпетической терапии. При наличии гистологических признаков персистенции герпетической инфекции и отрицательных результатах иммуногистохимического исследования специфическая противовирусная терапия не требуется.

Личный вклад соискателя. Научными руководителями предложена тема диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведено изучение гистологических препаратов биопсий печени больных с хроническими гепатитами В и С, анализ биохимических показателей. Самостоятельно выполнил и проанализировал результаты исследования с применением метода флюоресцирующих антител и иммуногистохимического метода. Автор участвовал в создании электронной базы данных больных с хроническими гепатитами В и С, подвергшихся пункционной биопсии печени в Витебской областной клинической больнице. Самостоятельно провел статистическую обработку исследуемого материала, внедрил полученные результаты в практику, написал текст диссертационной работы и автореферата, участвовал в подготовке инструкции по применению, подготовил иллюстративный материал.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации представлены на научных сессиях и научных конференциях студентов, молодых ученых и сотрудников Витебского государственного медицинского университета (2006 - 2009 г.г.), на заседании Общества патологоанатомов Витебской области (Витебск, 2009), на VII Международном симпозиуме гепатологов Беларуси (Витебск, 2008), Республиканской научно-практической конференции "Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний" (Витебск, 2008), III Съезде Российского общества патологоанатомов (Самара, 2009).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации доложено и представлено 11 работ, в которых изложены основные положения выполненного исследования. Из них: 3 статьи в научных журналах, соответствующих требованиям ВАК, общим объемом 16 страниц или 1,41 авторских листа, все статьи опубликованы в соавторстве. Также опубликованы 5 статей в сборниках материалов конференций (в том числе 1 в зарубежном издании), 3 тезисов докладов, 1 инструкция по применению, что соответствует 1,73 авторским листам. Общий объем опубликованных материалов – 3,14 авторских листа, все работы опубликованы в соавторстве. Из них лично автором опубликовано 2,14 авторских листа (68%).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 6 глав, заключения, библиографического списка, приложения. Полный объем диссертации составляет 93 страницы без приложений. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 21 рисунком, занимающими 33 страницы. В работе использовано 190 литературных источников, из которых 88 русскоязычных и 102 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В аналитическом обзоре литературы представлены: исследования о роли смешанных инфекций в развитии хронических вирусных гепатитов, смешанной ВПГ-инфекции, описаны изменения и показана роль моноинфекции ВПГ в патологии печени.

Материалы и методы исследований

В соответствии с поставленными целью и задачами в работе использовался анализ биохимических показателей, а также гистологический, иммунофлюоресцентный, иммуногистохимический и статистические методы исследования и обработки материала.

Полученные у больных хроническими гепатитами В и С биоптаты печени фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 12 часов и в дальнейшем проводилась их окраска гематоксилином-эозином, по методу Ван-Гизона с целью оценки степени развития фиброзных изменений в печени, а также приготавливались неокрашенные срезы для проведения МФА и ИГХМ.

Для морфологической оценки хронических гепатитов В и С использовалась ранговая система учета, предложенная В.В. Серовым и Л.О. Севергиной с определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии (степени) хронизации (ГИСХ) хронических гепатитов В и С. Кроме того, оценивались изменения формы и размеров гепатоцитов и их ядер (пойкилоцитоз, анизоцитоз, пойкилонуклеоз, анизонуклеоз): (+) – слабая степень выраженности признака, (++) – умеренная и (+++) – выраженная степень. Морфологическим маркером, подтверждающим наличие герпетической инфекции, являлось обнаружение в ткани печени внутриядерных герпетических включений I и/или II типов.

МФА проводился в отделе детской патологии Витебского областного клинического патологоанатомического бюро на неокрашенных депарафинированных срезах биоптатов печени прямым методом с использованием набора “Иммуноглобулины диагностические, сухие для быстрой диагностики герпетической инфекции I типа”.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в отделе онкоморфологии Витебского областного клинического патологоанатомического бюро. Окрашивание препаратов производилось стрептавидин-биотиновым методом с поликлональными антителами к ВПГ-1 и использованием визуализирующей системы LSAB 2 System Peroxidase (DAKO, Дания). В качестве хромогена использовался диаминобензидин.

Биохимическая оценка хронических вирусных гепатитов осуществлялась путем изучения таких показателей, как общий, прямой и непрямой билирубин, АЛАТ, АсАТ, определялся коэффициент Де Ритиса как отношение АсАТ/АЛАТ и равный в норме 1,33.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США) (модуль «Nonparametrical Statistiks»). Нормальность распределения числовых данных проверялась по методу Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение числовых данных отличалось от нормального, использовались непараметрические методы статистического анализа. Степень достоверности различий величин изучаемых показателей оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех случаях отличия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены следующим образом: Me (95% ДИ) или ME (25%, 75%). Относительные величины представлены как % (95% ДИ).

В качестве групп сравнения использовалась ткань печени у 15 больных, умерших в ВОКБ от сердечно-сосудистой патологии (отрицательная по HSV группа сравнения – контроль I), а также печень 5 умерших от генерализованной герпетической инфекции (положительная по HSV группа сравнения – контроль II).

Сравнительная характеристика методов диагностики ВПГ-I типа в биоптатах печени и определение стадии персистенции герпетической инфекции

Расчет чувствительности, специфичности и доли истинных результатов каждого метода проводили используя стандартные формулы. Расчет специфичности производили по формуле: $100 \times \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$, чувствительности по формуле: $100 \times \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$, доли истинных результатов по формуле: $100 \times (\text{ИО} + \text{ИП}) / (\text{ИО} + \text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ЛП})$, где ИО – число истинно отрицательных результатов, ЛП – число ложноположительных результатов, ИП – число истинно положительных результатов, ЛО – число ложноотрицательных результатов.

Характеристика МФА метода: в 10-ти случаях из 44 были получены истинно положительные результаты, в 4-х-ложноположительные, также в 4-х-ложноотрицательные и в 26-ти истинно отрицательные результаты. Используя эти данные рассчитывали специфичность: $100 \times 26 / (26 + 4) = 86\%$, чувствительность: $100 \times 10 / (10 + 4) = 70\%$, долю истинных результатов (правильных прогнозов): $100 \times (26 + 10) / (26 + 10 + 4 + 4) = 82\%$.

Характеристика ИГХ метода: в 10-ти случаях из 44 были получены истинно положительные результаты, в 1-м-ложноположительные, также в 1-м-

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В аналитическом обзоре литературы представлены: исследования о роли смешанных инфекций в развитии хронических вирусных гепатитов, смешанной ВПГ-инфекции, описаны изменения и показана роль моноинфекции ВПГ в патологии печени.

Материалы и методы исследований

В соответствии с поставленными целью и задачами в работе использовался анализ биохимических показателей, а также гистологический, иммунофлюоресцентный, иммуногистохимический и статистические методы исследования и обработки материала.

Полученные у больных хроническими гепатитами В и С биоптаты печени фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 12 часов и в дальнейшем проводилась их окраска гематоксилином-эозином, по методу Ван-Гизона с целью оценки степени развития фиброзных изменений в печени, а также приготавливались неокрашенные срезы для проведения МФА и ИГХМ.

Для морфологической оценки хронических гепатитов В и С использовалась ранговая система учета, предложенная В.В. Серовым и Л.О. Севергиной с определением гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии (степени) хронизации (ГИСХ) хронических гепатитов В и С. Кроме того, оценивались изменения формы и размеров гепатоцитов и их ядер (пойкилоцитоз, анизоцитоз, пойкилонуклеоз, анизонуклеоз): (+) – слабая степень выраженности признака, (++) – умеренная и (+++) – выраженная степень. Морфологическим маркером, подтверждающим наличие герпетической инфекции, являлось обнаружение в ткани печени внутриядерных герпетических включений I и/или II типов.

МФА проводился в отделе детской патологии Витебского областного клинического патологоанатомического бюро на неокрашенных депарафинированных срезах биоптатов печени прямым методом с использованием набора “Иммуноглобулины диагностические, сухие для быстрой диагностики герпетической инфекции I типа”.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в отделе онкоморфологии Витебского областного клинического патологоанатомического бюро. Окрашивание препаратов производилось стрептавидин-биотиновым методом с поликлональными антителами к ВПГ-1 и использованием визуализирующей системы LSAB 2 System Peroxidase (DAKO, Дания). В качестве хромогена использовался диаминобензидин.

Биохимическая оценка хронических вирусных гепатитов осуществлялась путем изучения таких показателей, как общий, прямой и непрямой билирубин, АлАТ, АсАТ, определялся коэффициент Де Ритиса как отношение АсАТ/АлАТ и равный в норме 1,33.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США) (модуль «Nonparametrical Statistiks»). Нормальность распределения числовых данных проверялась по методу Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение числовых данных отличалось от нормального, использовались непараметрические методы статистического анализа. Степень достоверности различий величин изучаемых показателей оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех случаях отличия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены следующим образом: Me (95% ДИ) или ME (25%, 75%). Относительные величины представлены как % (95% ДИ).

В качестве групп сравнения использовалась ткань печени у 15 больных, умерших в ВОКБ от сердечно-сосудистой патологии (отрицательная по HSV группа сравнения – контроль I), а также печень 5 умерших от генерализованной герпетической инфекции (положительная по HSV группа сравнения – контроль II).

Сравнительная характеристика методов диагностики ВПГ-I типа в биоптатах печени и определение стадии персистенции герпетической инфекции

Расчет чувствительности, специфичности и доли истинных результатов каждого метода проводили используя стандартные формулы. Расчет специфичности производили по формуле: $100 \times \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$, чувствительности по формуле: $100 \times \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$, доли истинных результатов по формуле: $100 \times (\text{ИО} + \text{ИП}) / (\text{ИО} + \text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ЛП})$, где ИО – число истинно отрицательных результатов, ЛП – число ложноположительных результатов, ИП – число истинно положительных результатов, ЛО – число ложноотрицательных результатов.

Характеристика МФА метода: в 10-ти случаях из 44 были получены истинно положительные результаты, в 4-х-ложноположительные, также в 4-х-ложноотрицательные и в 26-ти истинно отрицательные результаты. Используя эти данные рассчитывали специфичность: $100 \times 26 / (26 + 4) = 86\%$, чувствительность: $100 \times 10 / (10 + 4) = 70\%$, долю истинных результатов (правильных прогнозов): $100 \times (26 + 10) / (26 + 10 + 4 + 4) = 82\%$.

Характеристика ИГХ метода: в 10-ти случаях из 44 были получены истинно положительные результаты, в 1-м-ложноположительные, также в 1-м-

ложноотрицательные и в 32-х- истинно отрицательные результаты. Используя эти данные рассчитывали специфичность: $100 \times 32 / (32 + 1) = 97\%$, чувствительность: $100 \times 10 / (10 + 1) = 91\%$, долю истинных результатов (правильных прогнозов): $100 \times (32 + 10) / (32 + 10 + 1 + 1) = 95\%$.

Таким образом, несмотря на доступность и быстроту выполнения МФА, предпочтение следует отдавать ИГХ методу, поскольку его характеристики (чувствительность, специфичность, доля истинных результатов) превосходят характеристики МФА.

Алгоритм диагностики персистенции герпетической инфекции в биоптатах печени проводили в несколько этапов. На первом этапе – гистологическом – устанавливается факт наличия или отсутствия внутриядерных герпетических включений I и / или II типов. На втором этапе – только при наличии морфологических маркеров герпетической инфекции с помощью дополнительных лабораторных методов (МФА, иммуногистохимического) определяли этиологию инфекционного процесса (вирус простого герпеса 1 и / или 2 типа), стадию процесса (активная, когда ИГХ или МФА положительна, неактивная при отрицательных результатах ИГХ или МФА).

Было установлено, что оптимальным и рациональным методом диагностики персистенции герпетической инфекции в биоптатах печени больных хроническим гепатитом В и С является иммуногистохимический метод (чувствительность метода 91%, специфичность - 97%, доля истинных результатов - 95%). МФА является более доступным, быстрым по исполнению, но его характеристики (специфичность метода 86%, чувствительность - 70%, доля истинных результатов - 82%) значительно уступают ИГХ методу.

Предложенный алгоритм диагностики персистенции герпетической инфекции в печени, основанный на сочетании гистологического и ИГХ методов, позволяет определить не только тип вируса, но и стадию персистенции. При наличии гистологических признаков персистенции герпетической инфекции и отрицательных результатах иммуногистохимического исследования в гистологическом заключении указывается стадия персистенции (неактивная) без указания типа вируса и специфическая противовирусная терапия в данном случае не требуется. В случаях положительного результата при проведении иммуногистохимического исследования и наличия гистологических признаков в заключении указывается тип вируса, стадия персистенции (активная), что предполагает необходимость назначения специфической противогерпетической терапии.

Персистенция ВПГ-I типа в печени и ее значение в течении хронического гепатита С

Группа хронического гепатита С без персистенции герпетической инфекции в печени (группа 1) включала 7 женщин, что составило 31,8% от всех случаев данной группы, в возрасте от 19 до 45 лет (медиана составила 24 года, 95% ДИ: 16,4-31,6) и 15 мужчин (68,2%) в возрасте от 18 до 40 лет (медиана группы составила 26,5 лет, 95% ДИ: 21,4-31,6). Группа хронического гепатита С с персистенцией в печени ВПГ-I типа (группа 2) состояла из 7 мужчин, что составило 70,0% от всех случаев данной группы, в возрасте от 13 до 36 лет (медиана составила 34 года, 95% ДИ: 29,3-38,6) и 3 женщины (30,0%) в возрасте от 19 до 25 лет (медиана составила 22 года).

Высокая степень активности гепатита в группе 1 наблюдалась в 4 случаях, что составило 18,2% от всех случаев данной группы (95% ДИ: 2,1-34,3), умеренная – в 14 (63,6%, 95% ДИ: 43,5-83,7), слабая – в 4 (18,2%, 95% ДИ: 2,1-34,3). В группе 2 высокая степень активности гепатита наблюдалась в 3 случаях, что составило 30,0% от всех случаев данной группы (95% ДИ: 1,6-58,4), умеренная – в 6 (60,0%, 95% ДИ: 29,6-90,4), слабая – в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6). Распределение гепатитов по степени активности в изучаемых группах показано на рисунке 1.

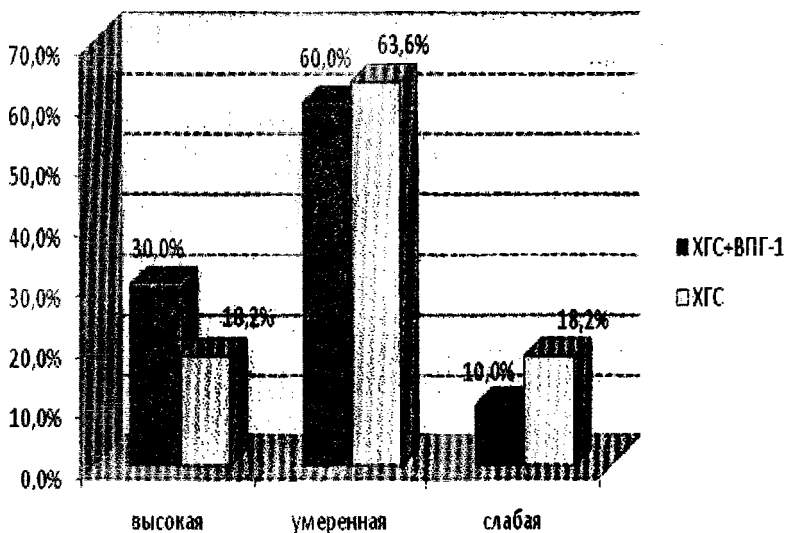


Рисунок 1- Распределение гепатитов по степени активности в исследуемых группах

Тяжелая степень фиброзных изменений в группе 1 выявлена в 2 случаях, что составило 9,1% от всех случаев этой группы (95% ДИ: 0-21,1), умеренная - в 2 (9,1%, 95% ДИ: 0-21,1), слабая - в 18 (81,8%, 95% ДИ: 65,7-97,9). Тяжелая степень фиброзных изменений в группе 2 наблюдалась в 5 случаях, что составило 50,0% от всех случаев хронического гепатита С этой группы (95% ДИ: 19,0-81,0), умеренная - в 3 (30,0%, 95% ДИ: 1,6-58,4), слабая - в 2 (20,0%, 95% ДИ: 0-44,8). Распределение гепатитов по степени фиброзных изменений в изучаемых группах показано на рисунке 2.

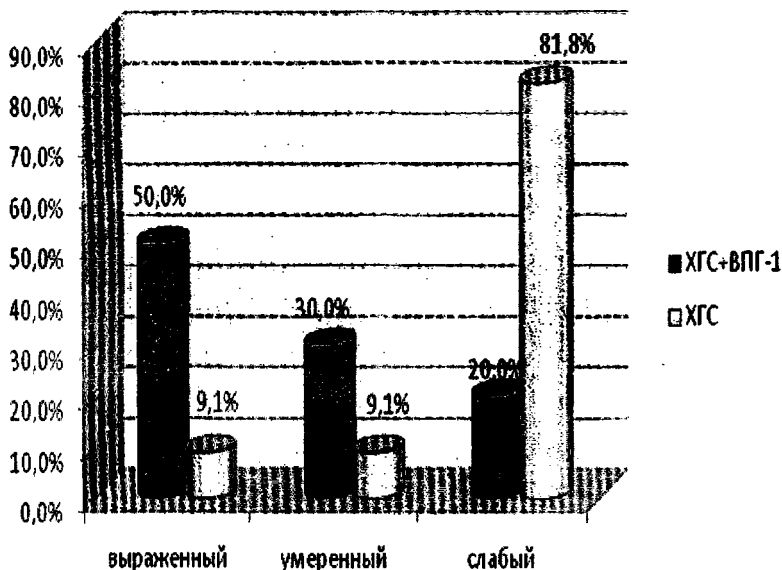


Рисунок 2 - Распределение гепатитов по степени выраженности фиброзных изменений в исследуемых группах

Показатели медиан оцениваемых биохимических параметров в 1-й группе составили: общий билирубин - 73 ммоль/л (25%-38, 75%-140), прямой - 27 ммоль/л (25%-10, 75%-58), непрямой - 45 ммоль/л (25%-20, 75%-65), АлАТ - 157 Е/л (25%-80, 75%-210), АсАТ - 95 ЕД/л (25%-45, 75%-130), коэффициент Де Ритиса составил 0,60 (25%-0,3, 75%-0,9). Показатели медиан оцениваемых биохимических параметров во 2-й группе составили: общий билирубин - 103 ммоль/л (25%-42, 75%-150), прямой - 42 ммоль/л (25%-30, 75%-67), непрямой - 63 ммоль/л (25%-33, 75%-99), АлАТ - 116 Е/л (25%-60, 75%-160), АсАТ - 90 ЕД/л (25%-45, 75%-120), коэффициент Де Ритиса составил 0,9 (25%-0,5, 75%-1,5).

Морфологические показатели в 1-й группе: слабая степень гиперплазии клеток РЭС и эндотелия наблюдалась в 11 случаях (50% от всех случаев данной группы, 95% ДИ: 29,1-70,9), умеренная - 9 (40,9%, 95% ДИ: 20,4-61,5), выраженная - 2 (9,1%, 95% ДИ: 0-21,1); слабая степень пролиферации эпителия желчных протоков выявлена в 11 случаях (50,0%, 95% ДИ: 29,1-70,9), умеренная также в 11 (50,0%, 95% ДИ: 29,1-70,9), выраженная не наблюдалась; слабая степень гидропической дистрофии установлена в 10 случаях (45,5%, 95% ДИ: 24,7-66,3), умеренная в 11 (50,0%, 95% ДИ: 29,1-70,9), выраженная в 1 (4,5%, 95% ДИ: 0-13,3); слабая степень жировой дистрофии наблюдалась в 19 случаях (86,4%, 95% ДИ: 72,0-100), умеренная в 2 (9,1%, 95% ДИ: 0-21,1), выраженная в 1 (4,5%, 95% ДИ: 0-13,3); слабая степень баллонной дистрофии выявлена в 17 случаях (77,3%, 95% ДИ: 59,8-94,8), умеренная в 4 (18,2%, 95% ДИ: 2,1-34,3), выраженная в 1 (4,5%, 95% ДИ: 0-13,3); малое количество цепочек лимфоцитов в синусоидах установлено в 13 случаях (59,1%, 95% ДИ: 38,6-79,6), умеренное количество в 5 (22,7%, 95% ДИ: 5,2-40,2), большое в 4 (18,2%, 95% ДИ: 2,1-34,3); слабая степень перипортального воспаления наблюдалась в 14 случаях (63,6%, 95% ДИ: 43,5-83,7), умеренная в 5 (22,7%, 95% ДИ: 5,2-40,2), выраженная в 3 (13,7%, 95% ДИ: 0-28,0); слабая степень воспаления внутри долек выявлена в 21 случае (95,5%, 95% ДИ: 86,8-100), умеренная в 1 (4,5%, 95% ДИ: 0-13,3); слабое воспаление в портальных трактах установлено в 10 случаях (45,5%, 95% ДИ: 24,7-66,3), умеренное в 12 (54,5%, 95% ДИ: 33,7-75,4); слабые перипортальные некрозы наблюдались в 18 случаях (81,8%, 95% ДИ: 65,7-97,9), умеренные в 4 (18,2%, 95% ДИ: 2,1-34,3); внутридольковые некрозы части долек выявлены в 18 случаях (81,8%, 95% ДИ: 65,7-97,9), большинства долек в 4 (18,2%, 95% ДИ: 2,1-34,3); образование телец Каунсильмена в малом количестве установлено в 3 случаях (13,7%, 95% ДИ: 0-28,0); наблюдался слабый полиморфизм гепатоцитов и их ядер в 4 случаях (18,2%, 95% ДИ: 2,1-34,3).

Морфологические показатели во 2-й группе: слабая степень гиперплазии клеток РЭС и эндотелия наблюдалась в 1 случае (10% от всех случаев данной группы, 95% ДИ: 0-28,6), умеренная - отсутствовала, выраженная - 9 (90,0%, 95% ДИ: 71,4-100); слабая степень пролиферации эпителия желчных протоков выявлена в 8 случаях (80,0%, 95% ДИ: 55,2-100), умеренная в 2 (20,0%, 95% ДИ: 0-44,8), выраженная не наблюдалась; слабая степень гидропической дистрофии установлена в 3 случаях (30,0%, 95% ДИ: 1,6-58,4), умеренная в 5 (50,0%, 95% ДИ: 19,0-81,0), выраженная в 2 (20,0%, 95% ДИ: 0-44,8); слабая степень жировой дистрофии наблюдалась в 1 случае (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6), умеренная также в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6), выраженная в 8 (80,0%, 95% ДИ: 55,2-100); слабая степень баллонной дистрофии выявлена в 8 случаях (80,0%, 95% ДИ: 55,2-100), умеренная в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6), выраженная также в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6); малое количество цепочек лимфоцитов в синусоидах

установлено в 6 случаях (60,0%, 95% ДИ: 29,6-90,4), умеренное количество в 4 (40,0%, 95% ДИ: 9,6-70,4), большое отсутствовало; слабая степень перипортального воспаления наблюдалась в 2 случаях (20,0%, 95% ДИ: 0-44,8), умеренная в 6 (60,0%, 95% ДИ: 29,6-90,4), выраженная в 2 (20,0%, 95% ДИ: 0-44,8); слабая степень воспаления внутри долек выявлена в 9 случаях (90,0%, 95% ДИ: 71,4-100), умеренная в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6); слабое воспаление в портальных трактах установлено в 2 случаях (20,0%, 95% ДИ: 0-44,8), умеренное в 8 (80,0%, 95% ДИ: 55,2-100); слабые перипортальные некрозы наблюдались в 9 случаях (90,0%, 95% ДИ: 71,4-100), умеренные в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6); внутридольковые некрозы части долек выявлены в 9 случаях (90,0%, 95% ДИ: 71,4-100), большинства долек в 1 (10,0%, 95% ДИ: 0-28,6); образование телец Каунсильмена в малом количестве установлено в 8 случаях (80,0%, 95% ДИ: 55,2-100); наблюдался умеренный полиморфизм гепатоцитов, умеренный и выраженный их ядер в 10 случаях (100,0%).

При корреляционном анализе по Спирмену в группе 1 установлена прямая корреляционная связь между развитием фиброзных изменений и активностью гепатита ($r_s=0,719$; $p<0,02$), фиброзными изменениями и показателями общего ($r_s=0,450$; $p<0,05$), прямого ($r_s=0,437$; $p<0,05$) и непрямого ($r_s=0,541$; $p<0,02$) билирубина, фиброзными изменениями и возрастом больных ($r_s=0,432$; $p<0,05$). В группе 2 по исследуемым показателям корреляционных связей не выявлено.

Подводя итог данного раздела, можно сделать вывод, что персистенция ВПГ-I типа в печени у больных хроническим гепатитом С наблюдалась в 31% (95% ДИ: 15,2-47,3) случаев. При сравнительном анализе группы хронического гепатита С без персистенции ВПГ и с персистенцией ВПГ-I типа по половому и возрастному признакам, а также по биохимическим показателям статистически достоверных различий не выявлено.

При сравнении морфологических показателей выявлено, что в случаях персистенции в печени ВПГ-I типа при хроническом гепатите С достоверно более выражена гиперплазия клеток РЭС ($p=0,008$), жировая дистрофия ($p=0,007$), полиморфизм ядер и гепатоцитов ($p=0,005$), образование телец Каунсильмена ($p=0,007$), фиброзные изменения ($p=0,017$) по сравнению с моноинфекцией хронического гепатита С. Статистически значимых различий по степени активности гепатита при моно-и микстинфекциях гепатита С не установлено. При персистенции вируса простого герпеса I типа в печени у больных хроническим гепатитом С наблюдается хроническое медленно прогрессирующее течение заболевания.

Персистенция ВПГ-I типа в печени и ее значение в течении хронического гепатита В

Группу хронического гепатита В без персистенции герпетической инфекции (группа 3) составили 20 больных, из них в 6 случаях были женщины, что составило 30,0% от всех случаев данной группы, в возрасте от 14 до 45 лет (медиана составила 29,5 лет, 95% ДИ: 9,7-49,3) и в 14- мужчины (70,0%) в возрасте от 18 до 66 лет (медиана составила 41,5 года, 95% ДИ: 24,2-58,8). В группе хронического гепатита В с персистенцией ВПГ-I типа (группа 4) больные распределились следующим образом: в 4 случаях были женщины, что составило 50,0% от всех случаев данной группы, в возрасте от 30 до 48 лет (медиана составила 39 лет, 95% ДИ: 27,5-50,0), в 4- мужчины (50,0%) в возрасте от 19 до 33 лет (медиана составила 26 лет, 95% ДИ: 17,1-35,0).

Высокая степень активности гепатита в группе 3 наблюдалась в 4 случаях, что составило 20,0% от всех случаев данной группы (95% ДИ: 2,5-37,5), умеренная – в 6 (30,0%, 95% ДИ: 9,9-50,1), слабая - в 10 (50,0%, 95% ДИ: 28,1-72,0). В группе 4 высокая степень активности гепатита наблюдалась в 4 случаях, что составило 50,0% от всех случаев данной группы (95% ДИ: 15,4-84,7), умеренная – в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), слабая – также в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0). Распределение гепатитов по степени активности в изучаемых группах показано на рисунке 3.

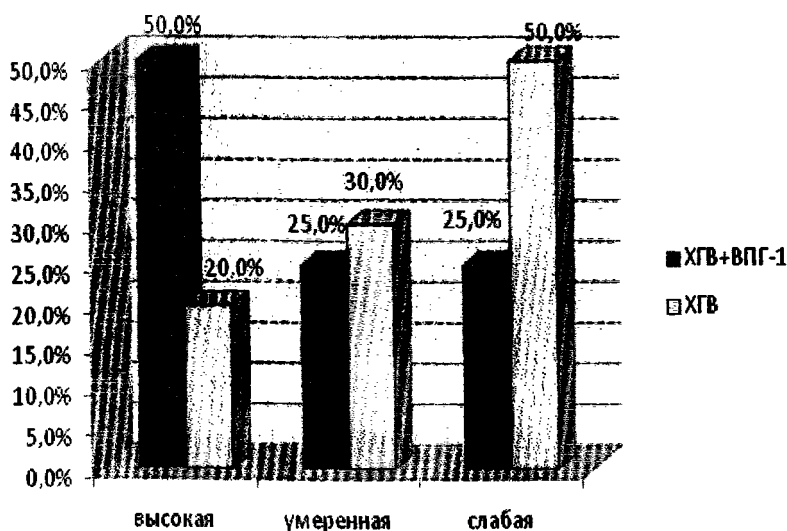


Рисунок 3 - Распределение гепатитов по степени активности в исследуемых группах

В группе 3 тяжелая степень фиброзных изменений выявлена в 2 случаях, что составило 10,0% от всех случаев хронического гепатита В этой группы (95% ДИ: 0-23,2), умеренная – также в 2 (10,0%, 95% ДИ: 0-23,2), слабая - в 16 (80,0%, 95% ДИ: 62,5-97,5). В группе 4 тяжелая степень фиброзных изменений наблюдалась в 6 случаях, что составило 75,0% от всех случаев хронического гепатита В этой группы (95% ДИ: 45,0-100), умеренная – в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), слабая не наблюдалась. Распределение гепатитов по степени выраженности фиброзных изменений в изучаемых группах показано на рисунке 4.

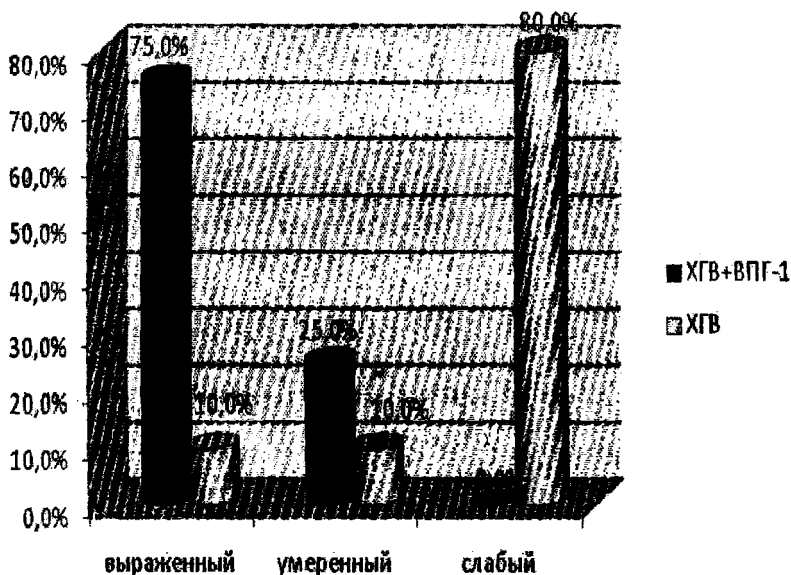


Рисунок 4 - Распределение гепатитов по степени выраженности фиброзных изменений в исследуемых группах

Показатели медиан оцениваемых биохимических параметров в 3-й группе составили: общий билирубин - 86 ммоль/л (25%-47, 75%-160), прямой - 34 ммоль/л (25%-17, 75%-87), непрямой - 51 ммоль/л (25%-22, 75%-80), АлАТ - 109 Е/л (25%-77, 75%-120), АсАТ - 73 ЕД/л (25%-50, 75%-130), коэффициент Де Ритиса составил 0,80 (25%-0,4, 75%-1,4). Показатели медиан оцениваемых биохимических параметров в 4-й группе составили: общий билирубин - 169 ммоль/л (25%-100, 75%-220), прямой - 102 ммоль/л (25%-80, 75%-128), непрямой - 66 ммоль/л (25%-55, 75%-105), АлАТ - 128 Е/л (25%-60, 75%-156), АсАТ - 125 ЕД/л (25%-75, 75%-150), коэффициент Де Ритиса составил 0,9 (25%-0,7, 75%-1,2).

Морфологические показатели в 3-й группе: слабая степень гиперплазии клеток РЭС и эндотелия наблюдалась в 10 случаях (50,0% от всех случаев данной группы, 95% ДИ: 28,1-72,0), умеренная – 6 (30,0%, 95% ДИ: 9,9-50,1), выраженная отсутствовала; слабая степень пролиферации эпителия желчных протоков выявлена в 10 случаях (50,0%, 95% ДИ: 28,1-72,0), умеренная в 4 (20,0%, 95% ДИ: 2,5-37,5), выраженная не наблюдалась; слабая степень гидропической дистрофии установлена в 14 случаях (70,0%, 95% ДИ: 50,0-90,1), умеренная в 4 (20,0%, 95% ДИ: 2,5-37,5), выраженная в 2 (10,0%, 95% ДИ: 0-23,2); слабая степень жировой дистрофии наблюдалась в 4 случаях (20,0%, 95% ДИ: 2,5-37,5), умеренная и выраженная не наблюдались; слабая степень баллонной дистрофии выявлена в 6 случаях (30,0%, 95% ДИ: 9,9-50,1), умеренная и выраженная не выявлены; малое количество цепочек лимфоцитов в синусоидах установлено в 4 случаях (20,0%, 95% ДИ: 2,5-37,5), умеренное количество в 2 (10,0%, 95% ДИ: 0-23,2), большое отсутствовало; слабая степень перипортального воспаления наблюдалась в 16 случаях (80,0%, 95% ДИ: 62,5-97,5), умеренная в 4 (20,0%, 95% ДИ: 2,5-37,5), выраженная не наблюдалось; слабая степень воспаления внутри долек выявлена в 14 случаях (70,0%, 95% ДИ: 50,0-90,1), умеренная в 6 (30,0%, 95% ДИ: 9,9-50,1); слабое воспаление в портальных трактах установлено в 14 случаях (70,0%, 95% ДИ: 50,0-90,1), умеренное в 2 (10,0%, 95% ДИ: 0-23,2), выраженное в 4 (20,0%, 95% ДИ: 2,5-37,5); слабые перипортальные некрозы наблюдались в 16 случаях (80,0%, 95% ДИ: 62,5-97,5), умеренные и выраженные не наблюдались; внутридольковые некрозы части долек выявлены в 20 случаях (100,0%), большинства долек не выявлены; образование телец Кауунсильмена в малом количестве установлено в 8 случаях (40,0%, 95% ДИ: 18,5-61,5); наблюдался умеренный полиморфизм гепатоцитов и их ядер в 6 случаях (30,0%, 95% ДИ: 9,9-50,1); примесь лейкоцитов в составе воспалительного инфильтрата в портальных трактах наблюдалась в 14 случаях (70,0%, 95% ДИ: 50,0-90,1).

Морфологические показатели в 4-й группе: слабая степень гиперплазии клеток РЭС и эндотелия наблюдалась в 6 случаях (75,0% от всех случаев данной группы, 95% ДИ: 45,0-100), умеренная и выраженная отсутствовали; слабая степень пролиферации эпителия желчных протоков выявлена в 2 случаях (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), умеренная также в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), выраженная не наблюдалась; слабая степень гидропической дистрофии установлена в 4 случаях (50,0%, 95% ДИ: 15,4-84,7), умеренная в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), выраженная также в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0); жировая дистрофия не наблюдалась; слабая степень баллонной дистрофии выявлена в 4 случаях (50,0%, 95% ДИ: 15,4-84,7), умеренная и выраженная не выявлены; малое количество цепочек лимфоцитов в синусоидах установлено в 2 случаях (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), умеренное и большое отсутствовали; слабая степень перипортального воспа-

ния наблюдалась в 6 случаях (75,0%, 95% ДИ: 45,0-100), умеренная в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), выраженная не наблюдалась; слабая степень воспаления внутри долек выявлена в 2 случаях (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), умеренная также в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0); слабое воспаление в портальных трактах установлено в 2 случаях (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), умеренное также в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), выраженное в 4 (50,0%, 95% ДИ: 15,4-84,7); слабые перипортальные некрозы наблюдались в 2 случаях (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), умеренные в 4 (50,0%, 95% ДИ: 15,4-84,7), выраженные не наблюдались; внутридольковые некрозы части долек выявлены в 2 случаях (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0), большинства долек также в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0); образование телец Каунсильмена в малом количестве установлено в 7 случаях (75,0%, 95% ДИ: 64,6-100); наблюдался умеренный полиморфизм гепатоцитов и выраженный их ядер в 6 случаях (70,0%, 95% ДИ: 45,0-100), умеренный гепатоцитов и слабый ядер в 2 (25,0%, 95% ДИ: 0-55,0); примесь лейкоцитов в составе воспалительного инфильтрата в портальных трактах наблюдалась в 8 случаях (100,0%).

При корреляционном анализе по Спирмену в группе 3 установлена прямая корреляционная связь между развитием фиброзных изменений и активностью гепатита ($r_s=0,816$; $p<0,02$), фиброзными изменениями и возрастом больных ($r_s=0,716$; $p<0,05$), активностью гепатита и показателями общего ($r_s=0,749$; $p<0,01$), прямого ($r_s=0,686$; $p<0,01$), непрямого ($r_s=0,658$; $p<0,01$) билирубина, а также показателями АлАТ ($r_s=0,539$; $p<0,02$), АсАТ ($r_s=0,537$; $p<0,02$). В группе 4 установлена прямая корреляционная связь между развитием фиброзных изменений и показателями АлАТ ($r_s=0,774$; $p<0,05$), АсАТ ($r_s=0,774$; $p<0,05$), коэффициентом Де Ритиса ($r_s=0,774$; $p<0,05$), а также между активностью гепатита и показателями АлАТ ($r_s=0,948$; $p<0,01$), АсАТ ($r_s=0,948$; $p<0,01$).

Таким образом, установлено, что персистенция ВПГ-I типа в печени у больных хроническим гепатитом В выявлена в 28% (95% ДИ: 11,8-45,3) случаев. При сравнительном анализе группы хронического гепатита В без персистенции и с персистенцией ВПГ-I типа по половому и возрастному признакам, а также биохимическим показателям статистически достоверных различий не получено.

При сравнении морфологических показателей выявлено, что в случаях персистенции ВПГ-I типа достоверно более выражен полиморфизм ядер и гепатоцитов ($p=0,042$), образование телец Каунсильмена ($p=0,040$), фиброзные изменения ($p=0,018$) по сравнению с моноинфекцией хронического гепатита В. Статистически значимых различий по степени активности гепатита при моно- и микстинфекциях гепатита В не установлено. При персистенции вируса простого герпеса I типа в печени у больных хроническим гепатитом В наблюдается хроническое медленно прогрессирующее течение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Иммуногистохимический метод позволяет с большей точностью по сравнению с методом флюоресцирующих антител определить тип вируса и стадию персистенции герпетической инфекции, так как его характеристики (чувствительность - 91%, специфичность - 97%, доля истинных результатов - 95%) превосходят характеристики метода флюоресцирующих антител (специфичность - 86%, чувствительность - 70%, доля истинных результатов - 82%). Основным условием назначения иммуногистохимического метода является обнаружение гистологических маркеров герпетической инфекции [3].

2. В печени больных хроническим гепатитом С и хроническим гепатитом В возможна персистенция ВПГ-I типа: при хроническом гепатите С в 31% случаев (95% ДИ: 15,2-47,3), а при хроническом гепатите В в 28% (95% ДИ: 11,8-45,3) [1, 4, 8, 9, 10, 11].

3. Персистенция ВПГ-I типа в печени у больных хроническими гепатитами В и С статистически значимо приводит к развитию более тяжелых фиброзных изменений ($p < 0,02$), более выраженному полиморфизму клеток и ядер ($p < 0,05$), образованию телец Каунсильмена ($p < 0,05$) по сравнению с моноинфекциями гепатитов В и С при отсутствии достоверных данных о влиянии ВПГ-I типа на степень активности вирусного гепатита. При сравнении хронических гепатитов В и С, ассоциированных с персистенцией ВПГ-I типа, достоверных различий по степени активности и степени развития фиброзных изменений не получено ($p > 0,05$) [1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11].

4. При персистенции герпетической инфекции в печени у больных хроническими гепатитами В и С имеет место хроническое медленно прогрессирующее течение заболеваний с образованием в ткани печени внутриядерных герпетических включений II типа и развитием более тяжелых фиброзных изменений ($p < 0,05$) по сравнению с моноинфекцией [1, 2, 5, 6, 7, 8, 11].

5. Предложенный алгоритм диагностики персистенции герпетической инфекции в печени, основанный на сочетании гистологического и ИГХ методов, позволяет определить не только тип вируса, но и стадию персистенции. При наличии гистологических признаков герпетической инфекции и отрицательных результатах иммуногистохимического исследования в гистологическом заключении указывается стадия персистенции (неактивная) без указания типа вируса и специфическая противовирусная терапия в данном случае не требуется. В случаях положительного результата при проведении иммуногистохимического исследования и наличия гистологических признаков герпетической инфекции в заключении указывается тип вируса, стадия персистенции (актив-

ная), что предполагает необходимость назначения специфической противогерпетической терапии [3].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Проведенное исследование позволило установить возможность персистенции герпетической инфекции в печени у больных хроническими гепатитами В и С и определить ее роль в течении гепатитов. Приведенный сравнительный анализ методов диагностики герпетической инфекции поможет наиболее точно проводить ее диагностику и рационально использовать реагенты. Установленный алгоритм диагностики даст возможность определить не только тип вируса герпеса, но и стадию персистенции, что определяет необходимость назначения в последующем специфической противогерпетической терапии. Определен критерий для назначения специфической противогерпетической терапии при хроническом гепатите В или С, которым является активная стадия персистенции герпетической инфекции, определяющаяся сочетанием наличия внутриядерных герпетических включений и положительной иммуногистохимической реакции. Внедрение результатов исследования в работу патологоанатома усовершенствует диагностику герпетической инфекции в биоптатах печени у больных хроническими гепатитами В и С, а также поможет врачам-инфекционистам правильно интерпретировать результаты морфологических исследований и рационально использовать противогерпетические препараты у данной группы пациентов. В связи с этим рекомендуется, по возможности, для диагностики гепатита более широкое использование биопсийного метода с целью не только более точного определения активности воспалительного процесса в печени, степени фиброзных изменений, но и для достоверной диагностики персистенции и рациональной терапии герпетической инфекции.

Только использование комбинации гистологического и иммуногистохимического методов позволит достоверно и объективно выявить персистенцию герпетической инфекции и определить стадию ее персистенции.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница», кафедр патологической анатомии и инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет», а также могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе патологоанатомами, инфекционистами, гастроэнтерологами, а также в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, инфекционных болезней, терапии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Голубцов, В. В. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика хронического вирусного гепатита С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т.7, №1. – С. 89-94.
2. Голубцов, В. В. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика хронического вирусного гепатита В с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – №2 (16). – С. 85-90.
3. Голубцов, В. В. Диагностика герпетической инфекции в биоптатах печени у больных хроническими гепатитами В и С / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов, В.М. Семенов, Е.В. Стычневская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – №3. – С. 30-33.

Статьи в сборниках научных работ

4. Голубцов, В. В. Герпетическая инфекция в печени у больных с гепатитами и циррозами / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов, С.В. Малащенко, М.Н. Медведев, М.М. Макаров // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 62-й научной сессии сотрудников университета, Витебск, 22-23 марта 2007 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 104-106.
5. Голубцов, В. В. Сравнительная характеристика морфологических изменений при хроническом гепатите С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 63-й научной сессии сотрудников университета, Витебск, 26-27 марта 2008 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 205-208.
6. Голубцов, В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронического гепатита В и С, ассоциированных с персистенцией герпетической инфекции в печени / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов // Международный Евро-Азиатский Конгресс по инфекционным болезням, Витебск, 5-6 июня 2008 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.М. Семёнов [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 51 - 52.
7. Голубцов, В.В. Роль персистенции герпетической инфекции в печени в течении хронических вирусных гепатитов В и С / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний: Материалы Республиканской научно-практической конференции, Витебск, 18-19 апреля.

2008 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 172 - 175.

8. Голубцов, В.В. Сравнительная лабораторно-морфологическая характеристика хронического вирусного гепатита С с персистенцией и без персистенции ВПГ-1 в печени / В.В. Голубцов, Ю.В. Крылов, М.М. Макаров // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов, Самара, 26-30 мая 2009г./ Самарский гос. мед. ун-т, редкол. под общей редакцией проф.Т.А.Федориной. – Самара, 2009. Т 2. - С. 102-104.

Тезисы докладов

9. Голубцов, В. В. Определение персистенции вируса простого герпеса I типа в печени при гепатитах и циррозах с помощью метода флюоресцирующих антител (МФА) / В.В. Голубцов, М.М. Макаров, А.В. Дервяго, О.В. Ненашева, Е.В. Орехва // Студенческая медицинская наука XXI века. Материалы VI Международной научно-практической конференции, Витебск, 9-10 ноября 2006 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 331-333.

10. Голубцов, В. В. Лабораторно-морфологическая характеристика хронического гепатита С, ассоциированного с персистенцией герпетической инфекции в печени / В.В. Голубцов, О.М. Селезнева // Студенческая медицинская наука XXI века. Материалы VII Международной научно-практической конференции, Витебск, 1-2 ноября 2007 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 85-87.

11. Голубцов, В. В. Лабораторно-морфологическая характеристика хронического гепатита В, ассоциированного с персистенцией герпетической инфекции в печени / В.В. Голубцов, О.М. Селезнева // Актуальные вопросы современной медицины и фармации. Материалы 60-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Витебск, 24-25 апреля 2008г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 266-268.

Инструкция по применению

«Морфологическая диагностика персистенции герпетической инфекции в биоптатах печени при хронических гепатитах» - Голубцов В.В., Крылов Ю.В., Семенов В.М., Стычевская Е.В. (утверждена 10 апреля 2009 года, рег. № 008-0209) – Минск, 2009. – 10 с.

РЭЗЮМЭ

Галубцоў Уладзіслаў Валер'евіч

Персістэнцыя віруса простага герпесу I тыпу ў печані і яе значэнне ў цяжэнні хранічных вірусных гепатытаў В і С

Ключавыя словы: персістэнцыя, ВПГ I тыпу, біяпаты печані, хранічны вірусны гепатыт В і С.

Мэта даследавання: выяўленне персістэнцыі ВПГ I тыпу ў печані пацыентаў з вызначэннем яе ролі ў цяжэнні хранічных гепатытаў В і С.

Аб'ект і прадмет даследавання: 32 біяпаты печані пацыентаў з хранічным гепатытам С і 28 – з хранічным гепатытам В. Устанаўленне персістэнцыі ВПГ I тыпу ў печані і вызначэнне яе ролі ў цяжэнні хранічных вірусных гепатытаў В і С, параўнальная ацэнка эфектыўнасці МФА і ПГХ метадаў, алгарытм дыягностыкі герпетычнай інфекцыі з вызначэннем стадыі персістэнцыі.

Метады даследавання: гісталагічны, імунафлюарэсцэнтны, імунагістахімічны, біяхімічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна: у біяпатах печані пацыентаў з хранічнымі гепатытамі В і С выяўлена персістэнцыя ВПГ I тыпу, распрацаваны алгарытм дыягностыкі герпетычнай інфекцыі і вызначаны крытэрыі для назначэння спецыфічнай процігерпетычнай тэрапіі ў гэтай катэгорыі хворых.

Аптымальным метадам дыягностыкі герпетычнай інфекцыі ў печані з'яўляецца спалучэнне гісталагічнага і імунагістахімічнага метадаў. Персістэнцыя ВПГ I тыпу ў печані пры хранічным гепатыце В і С вядзе да развіцця больш цяжкіх фіброзных змяненняў, больш выяўленага полімарфізму клетак і ядзер, утварэння цельцаў Каунсільмера ў параўнанні з адпаведнымі монаінфекцыямі. Пры гэтым герпетычная інфекцыя ў печані ў спалучэнні з хранічнымі гепатытамі В і С мае хранічнае павольна прагрэсіруючае цяжэнне. Наяўнасць унутрыядзерных герпетычных уключэнняў і станоўчай імунагістахімічнай рэакцыі з'яўляецца паказчыкам актыўнасці герпетычнай інфекцыі, што мяркуе неабходнасць назначэння спецыфічнай процігерпетычнай тэрапіі пры хранічных гепатытах В і С.

Выкарыстанне вынікаў: распрацаваны алгарытм дыягностыкі герпетычнай інфекцыі ў біяпатах печані з вызначэннем стадыі персістэнцыі.

Галіна прымянення: паталагічная анатомія, інфекталогія, гепаталогія.

РЕЗЮМЕ

Голубцов Владислав Валерьевич

Персистенция вируса простого герпеса I типа в печени и ее значение в течении хронических вирусных гепатитов В и С

Ключевые слова: персистенция, ВПГ I типа, биоптаты печени, хронический вирусный гепатит В и С.

Цель исследования: выявление персистенции ВПГ I типа в печени с определением ее значения в течении хронических вирусных гепатитов В и С.

Объект и предмет исследования: 32 биоптата печени пациентов с хроническим гепатитом С и 28 - с хроническим гепатитом В. Установление персистенции ВПГ I типа в печени и определение ее значения в течении хронических вирусных гепатитов В и С, сравнительная оценка эффективности МФА и ИГХ методов, алгоритм диагностики герпетической инфекции с определением стадии персистенции.

Методы исследования: гистологический, иммунофлюоресцентный, иммуногистохимический, биохимический, статистический.

Полученные результаты и их научная новизна: в биоптатах печени пациентов с хроническими гепатитами В и С выявлена персистенция ВПГ I типа, разработан алгоритм диагностики герпетической инфекции и определен критерий для назначения специфической противогерпетической терапии у данной категории больных.

Оптимальным методом диагностики герпетической инфекции в печени является сочетание гистологического и иммуногистохимического методов. Персистенция ВПГ-I типа в печени при хроническом гепатите В и С приводит к развитию более тяжелых фиброзных изменений, более выраженному полиморфизму клеток и ядер, образованию телец Каунсильмена по сравнению с соответствующими моноинфекциями. При этом герпетическая инфекция в печени в сочетании с хроническими гепатитами В и С имеет хроническое медленно прогрессирующее течение. Наличие внутриядерных герпетических включений и положительной иммуногистохимической реакции является показателем активности герпетической инфекции, что предполагает необходимость назначения специфической противогерпетической терапии при хронических гепатитах В и С.

Использование результатов: разработан алгоритм диагностики герпетической инфекции в биоптатах печени с определением стадии персистенции.

Область применения: патологическая анатомия, инфектология, гепатология.

SUMMARY

Golubtsov Vladislav Valer'evich

Persistence of the 1st type simple hepatitis virus in the liver and its role in the course of chronic hepatitis B and C virus

Key words: Persistence, the 1st type simple hepatitis virus (SHV), liver biopates, chronic hepatitis B and C virus.

The aim of the research: revelation of the 1st type SHV in the liver with the determination of its role in the course of chronic hepatitis B and C virus.

The object and subject of the research: 32 liver biopates of the patients with chronic C and 28 with chronic B hepatitis. Ascertainment of the persistence of the 1st type SHV in the liver and determination of its role in the course of chronic hepatitis B and C virus; comparative evaluation of fluorescent antibodies method and the immunohistochemical method; diagnostics algorithm of the herpes infection with the determination of the persistence stage.

Methods of the research: histological, immunofluorescent, immunohistochemical, biochemical, statistical.

The obtained results and their scientific novelty: the persistence of the 1st type SHV is revealed in the liver biopates of the patients with chronic hepatitis B and C virus; diagnostics algorithm of the herpes infection is worked out and the criterion for prescription of a specific antiherpes therapy in the given category of patients is determined.

An optimal diagnostics method of the herpes infection in the liver is the combination of the histological and immunohistochemical methods. Persistence of the 1st type SHV in the liver at the chronic hepatitis B and C virus leads to the development of more complicated fibrous changes as well as to the more marked polymorphism of the cells and nuclei, to the formation of the Kunselman corpuscles when comparing with the corresponding mono-infections. At the same time herpes infection in the liver in the combination with chronic hepatitis B and C has chronic slowly progressing course. The presence of intranuclear herpes inclusions and positive immunohistochemical reaction is the index of herpes infection activity and presumes the necessity for prescription of a specific antiherpes therapy at chronic hepatitis B and C virus.

The application of the results: The diagnostics algorithm of the herpes infection in the liver biopates with the determination of the persistence stage is worked out.

The area of application: pathological anatomy, infectology, hepatology.

Подписано в печать 7.04.2010, Формат бумаги 64х84, 1/16.

Бумага типографская №2. Гарнитура Times Усл. печ. л. 1,40

Уч.-изд. л. 1,04 Тираж 60 экз. Заказ № 287

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный
медицинский университет»

ЛИ №02330/0549444 от 08.04.2009 г.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.

Тел. (8-0212) 261966